

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	趙春雷
<b>学位論文題目</b>			
Optimization of the uptake method for estimating renal clearance of <sup>99m</sup> Tc mercaptoacetyltriglycine (摂取率法による <sup>99m</sup> Tc mercaptoacetyltriglycine 腎クリアランスの最適化に関する研究)			
秀毛範至、沖崎貴琢、山本和香子、薄井広樹、菊池健次郎、金子茂男、八竹直、笹島唯博、油野民雄と共著			
Nuclear Medicine Communications 25 巻 159～166 頁 平成 16 年			
<b>研究目的</b>			
<p><sup>99m</sup>Tc-MAG3 は腎近位尿細管から選択的に分泌される放射性トレーサであり、腎有効血漿流量に相当するクリアランス測定に用いられている。腎クリアランス測定には、放射性トレーサ静注一定時間経過後に採血して血中の放射能濃度から推定する採血法と、ガンマカメラを用いた体外計測によりトレーサ静注後早期の腎集積率を求めて推定する摂取率法とがある。採血法と対比した場合の摂取率法によるクリアランス測定の利点は、採血を必要とせず、さらにトレーサ静注後早期の時点のデータを用いるために比較的短時間で測定が終了するため、より簡便に実施できることである。したがって、摂取率によるクリアランス測定は日常臨床に広く施行されている。摂取率法の問題点は採血法に比べ測定精度が劣ることである。従来、種々の検討がなされてきたものの、未だ一定の成果が得られていない。今回、腎の深さ補正（独自に開発した散乱線割合から腎の深さを推定する方法を加味）、腎とバックグラウンドの関心領域（region of interest: ROI）の設定、腎集積トレーサ量を求めるための計数加算時間などの4つの因子に着目して、摂取率法を最適化し、摂取率法による腎クリアランス測定精度の向上を目指した。</p> <p>なお、測定の信頼性が既に確立された採血法である Bubeck 法で得られたクリアランス値を参照値として用いた。</p>			
<b>材 料 ・ 方 法</b>			
1. 対象			
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> 腎動態イメージングを行った 232 例（男：157 例、女：75 例；平均 64±17 才）のうち、			

腎描出が見られた 458 腎を対象とした。

## 2. イメージングとデータ処理

ガンマカメラを用いて、<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>を静注後より、140±14 keV と 122.5±3.5 keV のメインとサブの 2 つのエネルギーウィンドーで動態像データを収集した。

腎 ROI は、メインウィンドーで得られた注射後 1-2 分の加算参考画像から、左右腎それぞれの最高ピクセル計数の 50% と 70% を閾値にして自動抽出した。バックグラウンド ROI は、50% 閾値で抽出された腎 ROI の下縁外側と、腎 ROI 周囲全体に設定した。メインおよびサブウィンドーでの ROI 内の時間放射能曲線を求めた。その後、バックグラウンド計数を差し引いた腎の計数を求めた。

サブウィンドーでの計数を用いて散乱線補正を行い、メインウィンドーでのバックグラウンド除去および散乱線補正した腎計数を算出した。

両腎を併せた摂取率の算出の際、次の四条件につき検討した：

- 1) 腎 ROI : 最高腎計数の 50% と 70% 閾値の設定。
- 2) バックグラウンド ROI : 腎 ROI の下縁外側と腎 ROI 周囲全体の設定。
- 3) 計数加算時間 : 注射後 1-2 分、1-2.5 分、1.5-2.5 分、1.5-3 分および 2-3 分の設定。
- 4) 腎の深さ : 以下の 3 つの方法により推定。

①身長と体重から推定 (Tønnesen 式<sup>1)</sup>)。

②サブウィンドーの計数がメインウィンドーの計数に及ぼす散乱線の割合 (散乱線割合) から推定。ファントム実験により、散乱線割合は線源の深さに伴い指数関数的に増加することを明らかにした<sup>2)</sup>。その結果に基づき、散乱線割合から腎の深さを推定することができる。

③身長と体重に散乱線割合を併用して推定。

## 3. Bubeck 法 (一点採血法) によるクリアランス参照値の算出

注射 30 分後に採取された血液サンプルを用いて Bubeck 式<sup>3)</sup>によりクリアランス参照値を算出した。

## 4. 統計分析

腎の深さを推定する方法に応じて 3 つのモデルを立て、Tønnesen 式 (モデル 1)、散乱線割合 (モデル 2)、身長と体重に散乱線割合を併用 (モデル 3) によって得られた腎の深さから減弱補正を行って求めた腎摂取率からクリアランス参照値への変換を行った。

上記の検討条件の組み合わせをすべて設定し、非線形最小 2 乗法によりクリアランス参照値に当てはめ、定数値を求めた。各モデルから算出したクリアランス値とクリアランス参照値との相関を検討した。

## 成 績

### 1. 非線形最小 2 乗法によるクリアランス参照値への当てはめ

Bubeck 法で求めたクリアランス参照値は 11~404 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)である。

モデル 1 では、全ての例で最小 2 乗解を得た。モデルから算出したクリアランス値とクリアランス参

照値との相関係数は 0.852~0.873 ( $P<0.001$ )であった。

モデル 2 では、半数以上の例で最小 2 乗解を得られなかった。最小 2 乗解を得た例では、モデルから算出したクリアランス値とクリアランス参照値との相関係数は 0.824~0.868 ( $P<0.001$ )であった。

モデル 3 では、全ての例で最小 2 乗解を得た。モデルから算出したクリアランス値とクリアランス参照値との相関係数は 0.879~0.898 ( $P<0.001$ )であった。

## 2. 腎 ROI 設定

加算時間とバックグラウンドを固定した場合、モデル 1 と 3 のどちらにおいても、最高腎計数 50%の閾値で抽出された腎 ROI は 70%の閾値で抽出された腎 ROI よりも、良好な相関を示した。

## 3. バックグラウンド ROI 設定

加算時間と腎 ROI を固定した場合、モデル 1 において、腎周囲全体バックグラウンドが腎下縁外側バックグラウンドよりも、良好な相関を得た。しかし、モデル 3 においては、腎下縁外側バックグラウンドが腎周囲全体バックグラウンドよりも、良好な相関を示した。

## 4. 計数の加算時間

腎 ROI とバックグラウンドを固定した場合、モデル 1 と 3 のどちらにおいても、注射後 2-3 分の 1 分間の加算時間の使用が最も良好な相関を示した。

## 5. 腎の深さの推定

モデル 2 の場合、半数以上の例で最小 2 乗解を得られなかったのに対し、モデル 1 と 3 では、全ての例で最小 2 乗解を得た。その際、モデル 1 に比べて、モデル 3 の方がより良好な相関を示した。

検討したすべての条件の中で、最も良好な相関係数 ( $r=0.898, P<0.001$ ) を示した条件は、50%最高腎計数の閾値で抽出された腎 ROI、腎下縁外側バックグラウンド、注射後 2-3 分の計数加算時間、身長と体重に散乱線割合を併用して推定した腎の深さの組み合わせであった。

## 考 案

腎摂取率の測定における腎 ROI の自動抽出に用いる閾値は、70%閾値より 50%閾値を採用した方がより良好な結果が得られた。

腎バックグラウンドの設定がクリアランス測定の精度に及ぼす影響は、身長と体重に散乱線割合を併用して腎の深さを推定した場合、腎下縁外側バックグラウンド ROI の設定が良い結果を得た。これに対して、身長と体重のみから腎の深さを推定した場合、逆に腎 ROI 周囲全体バックグラウンドの設定の方が良い結果を得た。したがってバックグラウンド ROI 設定に関しては、腎 ROI 設定の場合と異なり、一定した結論が得られず、今後さらに検討する必要があると考えられた。

計数加算時間がクリアランス測定の精度に及ぼす影響は、注射後 2-3 分の 1 分間の加算時間の使用が最も良い結果を得た。

腎の深さを推定するために、従来身長と体重により推定する Tønnesen 式が広く用いられているものの、腎の深さを過小に評価することが問題として指摘されている。散乱線割合から腎の深さを独自に推定す

る方法を我々は開発した。この方法は単独では Tønnesen 式よりも良好な結果を示さなかったものの、Tønnesen 式に併用して腎の深さを推定した方が、Tønnesen 式単独よりも良好な結果を示すことを明らかにした。したがって、身長と体重に散乱線割合を併用して腎の深さを推定する方法が最善であると考えられた。

## 結 論

本研究は、腎 ROI の抽出では 50% 閾値、バックグラウンド ROI では腎下縁外側の設定、注射後 2-3 分の 1 分間の計数加算時間、身長と体重に散乱線割合を併用して腎の深さを推定する方法の採用が、最も信頼性の高いクリアランス値を算出しうることを示した。

これらの諸条件を加味した摂取率法により得られた腎クリアランス値の測定精度は、採血法による腎クリアランス値測定の精度を凌駕するものではないが、従来 of 摂取率法による測定よりも遥かに精度の良いデータを供与するものであり、臨床上推奨しうる可言える。

## 引用文献

1. Tonnesen KH, Munck O, Hald T, et al. Influence on the radiorenogram of variation in skin to kidney distance and the clinical importance hereof. In: Zum Winkel K, Blaufox MD, Funck-Bretano JL, eds. *Proceedings of the international symposium on radionuclides in nephrology*. Stuttgart: Thieme; April 1974: 79-86.
2. Shuke N, Yamamoto W, Okizaki A, Usui K, Sato J, Ishikawa Y, et al. Scatter and renal depth correction with dual-energy window acquisition for estimating  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 clearance by renal counting method [Abstract]. *J Nucl Med* 2001; 42(suppl): 349.
3. Bubeck B. Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med* 1993; 23: 73-86

## 参考文献

1. C Zhao, N Shuke, A Okizaki, et al. Comparison of Myocardial Fatty Acid Metabolism with Left Ventricular Function and Perfusion in Cardiomyopathies: by  $^{123}\text{I}$ -BMIPP SPECT and  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin Electrocardiographically Gated SPECT. *Ann Nucl Med*. 2003; 17(7): 541-548
2. C Zhao, N Shuke, W Yamamoto, et al. Comparison of Cardiac Sympathetic Nervous Function with Left Ventricular Function and Perfusion in Cardiomyopathies by  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT and  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin Electrocardiographically Gated SPECT. *J Nucl Med* 2001; 42(7): 1017-1024
3. N Shuke, A Okizaki, S Kino, J Sato, Y Ishikawa, C Zhao, S Kinuya, N Watanabe, K Yokoyama, T Aburano. Functional Mapping of Regional Liver Asialoglycoprotein Receptor Amount from Single Blood Sample and SPECT. *J Nucl Med* 2003; 44: 475-482.
4. N Shuke, T Aburano, A Okizaki, C Zhao, K Nakajima, K Yokoyama, S Kinuya, N Watanabe, T, Michigishi, N Tonami. Estimation of fractional liver uptake and blood retention of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl human serum albumin: an application of a simple graphical method to dynamic SPECT. *Nucl Med Commun* 2003; 24(5): 503-511
5. 油野民雄、秀毛範至、沖崎貴琢、趙春雷. 腎シンチグラフィ・レノグラム. *臨床放射線*. 2002; 47: 1283-1291

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	趙 春 雷
審査委員長 <u>伊 藤 喜 久</u> ㊞  審査委員 <u>油 野 民 雄</u> ㊞  審査委員 <u>笹 嶋 唯 博</u> ㊞  審査委員 <u>金 子 茂 男</u> ㊞  審査委員 <u>菊 池 健 次 郎</u> ㊞			
学 位 論 文 題 目  Optimization of the uptake method for estimating renal clearance of $^{99m}\text{Tc}$ mercaptoacetyltriglycine (摂取率法による $^{99m}\text{Tc}$ mercaptoacetyltriglycine 腎クリアランス測定最適化に関する研究)			
放射トレーサーの1つである $^{99m}\text{Tc}$ mercaptoacetyltriglycine (MAG3) は、主に腎近位尿細管から分泌されることから、腎クリアランスの算定に利用される。測定法はトレーサーを静注し一定時間後に採血して血中残存放射能から算定する採血法と、体外からガンマカメラにより、動態像データを収集処理し算定する摂取率法に分類される。採血法に比べ摂取率法は採血を行わず、短時間に、トータル、分腎機能を評価が出来る利点があるが、測定精度に問題が残されている。申請者は、腎関心領域 (region of interest; ROI)、バックグランド ROI、計数加算時間、腎の深さ補正の4つの因子に着目して摂取率法の最適化を進めた。			

対象はインフォームドコンセントを得た患者232例（男性157例、女性75例、平均年齢64歳）に対し、トレーサーを185MBqを静注し、メイン、サブメインのエネルギウインドウの集積量を計測した。比較対照として用いた採血法でのクリアランス値は11-404 ml/minであり、上記4つの因子について条件設定を変えながら、非線形最小2乗法で最適処理条件を検索した。

種々の条件設定を組みあわせて、詳細に至適条件を検討した結果、腎ROI設定は50%閾値、バックグラウンド設定は腎下縁外側、計数加算時間は2-3分、腎の深さの設定は、T $\phi$ nennsenらによる身長と体重換算に散乱線割合を線形的に併用することにより、採血法との相関係数は $r = 0.898$ と高い結果が得られ、信頼性の高いクリアランス値が算出された。

本法は採血法の精度を凌駕するものでないが、既存のものをはるかに越えて高い精度が得られ、腎尿路疾患の診断、病態解析に新たな道を開いた優れた臨床研究であり高く評価される。本研究の成果が、今後、広く臨床の現場で活用されることが、大いに期待される。

論文審査に併せて研究領域、関連専門領域に関する試問が行われ、適切な応答が寄せられ、特に新たな研究を推進する高い姿勢に溢れ、審査委員全員一致で申請者は、医学博士の学位に値すると判断した。